

口腔扁平上皮癌におけるE-カドヘリンの発現:所属リンパ節転移との関連および癌化学療法による発現への影響

著者	佐藤 敦
号	22
学位授与番号	134
URL	http://hdl.handle.net/10097/36261

氏 名 (本籍)	佐 藤 敦
学 位 の 種 類	博 士 (歯 学)
学 位 記 番 号	歯 第 1 3 4 号
学位授与年月日	平 成 8 年 6 月 1 9 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
最 終 学 歴	昭 和 5 9 年 3 月 2 7 日 東 北 大 学 歯 学 部 卒 業
学位論文題目	口腔扁平上皮癌における E-カドヘリンの発 現：所属リンパ節転移との関連および癌化学 療法による発現への影響

(主査)

論文審査委員	教授 茂 木 克 俊	教授 岩 月 尚 文
		教授 加賀山 学

論文内容要旨

カドヘリンは細胞間接着帯に局在し、 Ca^{2+} に依存して働く接着分子の一種である。そのうち、E-カドヘリン（以下 E-CD）は正常上皮に発現するが、腫瘍細胞にも発現して腫瘍胞巣形態の構成や保持に重要な役割を果していると考えられている。腫瘍細胞における E-CD の発現については胃癌、食道癌等において検討されてきた。しかし、口腔扁平上皮癌（以下 SCC）における E-CD の発現についての報告は少なく、また、臨床的に予後を規定する因子として最も重要である所属リンパ節転移との関連についての研究は極めて少ない。著者は、SCC 新鮮例 59 症例の新鮮凍結組織切片を抗 E-CD モノクローナル抗体 HECD-1 を用いて免疫組織化学的に染色し、腫瘍細胞表面における E-CD の発現様式と所属リンパ節転移との関連を検討した。59 症例の内訳は転移陽性 26 例、転移陰性 33 例であった。E-CD の発現様式は、強度；E-CD が全ての腫瘍細胞表面に強く発現している、中等度；E-CD が一部の腫瘍細胞に発現し、他の部分では発現が欠損あるいは減弱している、陰性；E-CD が全くあるいはほとんど発現しない、の 3 型に分類された。リンパ節転移の頻度は強度発現 15 例中 0 例（0%）、中等度発現 38 例中 21 例（55.3%）、陰性 6 例中 5 例（83.3%）であり、E-CD の発現様式と転移の有無との間に有意な関連を認めた（ $p=0.0011$ ）。また E-CD 中等度発現症例と陰性症例をあわせたものの転移率（59.1%）は、E-CD 強度発現症例の転移率（0%）に比べて有意に高かった（ $p=0.0002$ ）。従って、E-CD の発現が腫瘍の全域あるいは一部において減弱あるいは欠損している症例では、腫瘍細胞同士の接着能が低下していると考えられ、転移を起こし易い状態にあるものと思われた。また、E-CD 陰性症例は E-CD 中等度発現症例に比べて、転移が複数あるいは広範となる傾向が認められ（ $p=0.0471$ ）、より悪性度が高いものと思われた。さらに E-CD 強度発現症例の 4 年生存率（93.3%）は、E-CD 中等度発現症例と陰性症例をあわせた群の 5 年生存率（74.5%）に比べて有意に高く（ $p<0.05$ ）、SCC における E-CD の発現の検討は、所属リンパ節への転移能だけでなく、予後を推定する上でも有用であると考えられた。さらに本研究ではシスプラチン、カルボプラチン、ペプロマイシン、ピラルビシン、ドキソルビシン等による術前癌化学療法を施行した SCC 新鮮例 36 症例を対象として、化学療法による E-CD の発現様式の変化について検討した。その結果、36 症例中 14 例（38.9%）において化学療法の前後で E-CD の発現様式に変化を認め、この 14 例中 12 例（85.7%）では、化学療法前に比較して E-CD の発現が増強していた。従って、これらの症例においては、抗癌剤の影響によって E-CD 発現が増強し、転移能も変化した可能性が考えられた。以上から、SCC における E-CD の発現の検討は、SCC の転移の予測を含めた診断に極めて有用であり、治療成績の向上に寄与するものと思われた。

審 査 結 果 要 旨

カドヘリンは細胞間接着帯に局在し、 Ca^{2+} に依存して働く接着分子の一種である。そのうち、E-カドヘリン（以下 E-CD）は正常上皮に発現するが、腫瘍細胞にも発現して腫瘍細胞形態の構成や保持に重要な役割を果たしていると考えられている。口腔扁平上皮癌における E-CD の発現についての報告は少なく、予後を規定する因子として最も重要である所属リンパ節転移との関連についての研究は極めて少ない。

著者は、口腔扁平上皮癌新鮮例59症例の新鮮凍結組織切片を抗 E-CD モノクローナル抗体 HECD-1 を用いて免疫組織化学的に染色し、腫瘍細胞表面における E-CD の発現様式と所属リンパ節転移との関連を検討した。59症例の内訳は転移陽性26例、転移陰性33例であった。E-CD の発現様式は、1) 強度；E-CD がすべての腫瘍細胞表面に強く発現している、2) 中等度；E-CD が一部の腫瘍細胞に発現し、他の部分では発現が欠損あるいは減弱している、3) 陰性；E-CD が全くあるいはほとんど発現しない、の3型に分類された。リンパ節転移の頻度は1) 強度発現15例中0例（0%）、2) 中等度発現38例中21例（55.3%）、3) 陰性6例中5例（83.3%）であり、E-CD の発現様式と転移の有無との間に有意な関連を認めた（ $p=0.0011$ ）。また E-CD 中等度発現症例と陰性症例をあわせたものの転移率（59.1%）は、E-CD 強度発現症例の転移率（0%）に比べて有意に高かった（ $p=0.0002$ ）。従って、E-CD の発現が腫瘍の全域あるいは一部において減弱あるいは欠損している症例では、腫瘍細胞同士の接着能が低下していると考えられ、転移を起こし易い状態にあるものと思われた。また、E-CD 陰性症例は E-CD 中等度発現症例に比べて、転移が複数あるいは広範となる傾向が認められ（ $p=0.0471$ ）、より悪性度が高いものと思われた。さらに E-CD 強度発現症例の4年生存率（93.3%）は、E-CD 中等度発現症例と陰性症例をあわせた群の5年生存率（74.5%）に比べて有意に高く（ $p<0.05$ ）、口腔扁平上皮癌における E-CD の発現の検討は、所属リンパ節への転移能だけでなく、予後を推定する上でも有用であると考えられた。

さらに本研究では術前癌化学療法を施行した口腔扁平上皮癌新鮮例36症例を対象として、化学療法による E-CD の発現様式の変化について検討した。その結果、36例中14例（38.9%）において化学療法の前後で E-CD の発現様式に変化を認め、この14例中12例（85.7%）では、化学療法前に比較して E-CD の発現が増強していた。従って、これらの症例においては、抗癌剤の影響によって E-CD の発現が増強し、転移能も変化した可能性が考えられた。

以上から、口腔扁平上皮癌における E-CD の発現の検討は、転移の予測を含めた診断に極めて有用であり、今後の治療成績の向上に貢献するものと思われた。よって、本論文は博士（歯学）の学位授与に値するものと認める。